

Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der α -Phenylacetamido-acrylsäure

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KURT RÜFENACHT

aus Basel und Worb (Bern)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1954



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548815_0072

Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der α -Phenylacetamido-acrylsäure

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KURT RÜFENACHT

aus Basel und Worb (Bern)

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.

1954

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren PD. Dr. *M. Brenner* und Prof. Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 3. Nov. 1953.

Prof. Dr. *P. Huber*
Dekan.

Herrn *Kurt Rüfenacht* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 3. Nov. 1953 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 3. Nov. 1953 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

I. Teil. Herstellung von L- und D-Threonin durch Racematspaltung von N-Tosyl-DL-threonin und Synthese von N-Tosyl-L-threonyl-L-threonin-methylester. II. Teil. Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der α -Phenylacetamido-acrylsäure

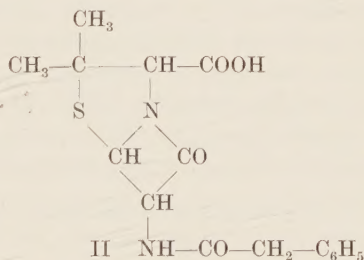
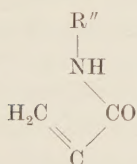
kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der α -Phenylacetamido-acrylsäure.

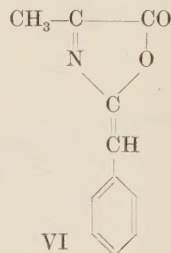
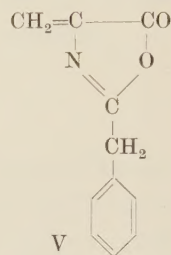
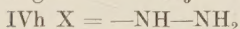
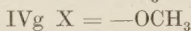
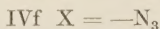
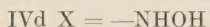
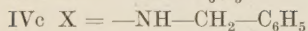
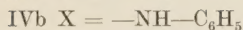
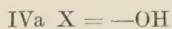
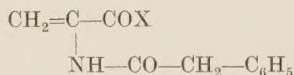
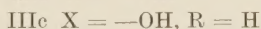
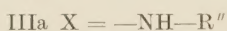
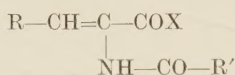
Gewisse Amid-Derivate I der α -Phenylacetamido-acrylsäure können formal als Vorstufe der Penicillinmolekel (II) aufgefasst werden. Ihre nähere Kenntnis beansprucht zweifellos einiges Interesse. Wir haben deshalb einige Möglichkeiten der Synthese solcher Substanzen überprüft.



Amid-Derivate IIIa von α, β -ungesättigten α -Acylaminosäuren IIIb werden in der Regel durch Aufspaltung von Azlactonen mit Aminen hergestellt¹⁾. Unter den Azlactonen nimmt nun aber dasjenige der α -Phenylacetamido-acrylsäure (IVa) eine Sonderstellung

¹⁾ H. E. Carter, Org. Reactions **III**, 198 (1947).

ein, indem es nicht in der normalen Form V, sondern in der Pseudoform VI als 2-Benzyliden-4-methyl-pseudo-oxazolone-(5) vorliegt¹⁾. Das recht unbeständige und polymerisationsfreudige Pseudo-oxazolone VI unterscheidet sich besonders im Verhalten gegenüber Basen von einem normalen Azlacton: die Umsetzung mit Anilin, Benzylamin oder Hydroxylamin führt nicht zu den erwarteten Amid-Derivaten (IVb, c, d), und die Verseifung mit Alkali oder wässrigem Aceton gibt neben der Säure IVa als Nebenprodukte beträchtliche Mengen Phenylacetamid und Brenztraubensäure²⁾.



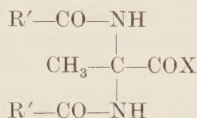
Die Azlacton-Methode ist also zu einer direkten Synthese von Verbindungen der Formel I ungeeignet. Nun ist bekannt, dass α, α -Bis-(acylamido)-propionsäuren (VIIa) durch Kochen in Eisessig unter Abspaltung von 1 Mol Acylamid in die entsprechenden α -Acylamidoacrylsäuren (IIIc) übergehen können³⁾. Da die α, α -Bis-(acylamido)-propionsäuren (VIIa) andererseits normal reagierende Azlactone VIIa bilden, erschien es gegeben, α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure (VIIb) in ihr Azlacton VIIIb überzuführen, dasselbe durch Umsetzung mit einem Amin zu öffnen, aus dem Amid VIIc Phenylacetamid abzuspalten und so zur gewünschten Verbindungsklasse I zu gelangen.

¹⁾ J. A. King & F. H. McMillan, Am. Soc. **72**, 833 (1950); Chemistry of Penicillin, Princeton N.J. 1949 (im folgenden als Penicillin-Monographie bezeichnet), p. 738–742, 793–799.

²⁾ J. A. King & F. H. McMillan, l. c.; Penicillin-Monographie, l. c.

³⁾ Acyl = Acetyl: M. Bergmann & K. Grafe, Z. physiol. Ch. **187**, 187 (1930). — Acyl = Benzoyl: B. H. Nicolet, Am. Soc. **57**, 1073 (1935). — Acyl = Phenylacetyl: J. A. King & F. H. McMillan, l. c.; Penicillin-Monographie, p. 739, 794. — Acyl = Carboäthoxy: M. Frankel & M. E. Reichmann, Soc. **1952**, 289. — Acyl = Carbobenzoxy: A. E. Martell & R. M. Herbst, J. Org. Chem. **6**, 878 (1941); in diesem Fall ist die Spaltungsreaktion nicht beschrieben.

Der Versuch zeigte aber, dass es nicht möglich ist, aus α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin (VII d) durch Kochen in Eisessig α -Phenylacetamido-acryl-glycin (IV e) zu erhalten. Damit wird eine – experimentell nicht belegte – Angabe bestätigt, die bereits *Rothstein* über die α, α -Bis-(acetamido)-propionsäure (VII e) und ihre Derivate gemacht hat, und wonach nur die Säure selbst, nicht aber ihre Derivate zur Abspaltung von Acetamid befähigt sind¹⁾.



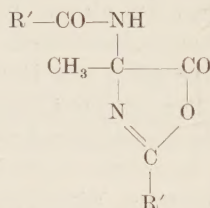
VIIa X = —OH

VIIb X = —OH; R' = —CH₂—C₆H₅

VIIc X = —NH—R''; R' = —CH₂—C₆H₅

VII d X = —NH—CH₂—COOH; R' = —CH₂—C₆H₅

VII e X = —OH; R' = —CH₃



VIIIa

VIIIb R' = —CH₂—C₆H₅

Wie mit Glycin (Ausbeute 87 %), so reagiert das Azlacton VIII b auch mit Benzylamin (Ausbeute 95 %) und Anilin (Ausbeute 26 %) normal unter Bildung der entsprechenden Amid-Derivate; dieselben Verbindungen sind im übrigen auch über Methylester, Hydrazid und Azid der α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure (VII b) erhalten worden.

Als nächstes haben wir versucht, das Azid der α -Phenylacetamido-acrylsäure (IV f) herzustellen. Hierbei war allerdings im Hinblick auf die Empfindlichkeit der α -Phenylacetamido-acrylsäure von vorneherein mit Schwierigkeiten zu rechnen²⁾. Zur Bereitung der Säure benützten wir die bekannte, bereits erwähnte Abspaltung von Phenylacetamid aus α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure³⁾ 4). Durch Verfeinerung der bestehenden Vorschriften gelangten wir zu einem Produkt, welches bei gut stimmenden Analysenwerten beträchtlich höher (Smp. 191–194°) als die in der Literatur beschriebenen Präparate schmolz. Veresterungsversuche mit methanolischer Salzsäure oder Methanol/Acetylchlorid⁵⁾ verliefen, wie nach den Angaben von *Rothstein*⁶⁾ vorauszusehen war, erfolglos. Im ersten Fall konnte Phenylacetamid isoliert werden; offenbar tritt hier eine Molekelspaltung ein. Dagegen gelang es, im Gegensatz zu den von *Bergmann & Grafe* gemachten Erfahrungen⁷⁾, bei vorsichtiger Behandlung mit Diazomethan

¹⁾ *E. Rothstein*, Soc. **1949**, 1968.

²⁾ Vgl. z. B. *E. Rothstein*, Soc. **1949**, 1968

³⁾ *J. A. King & F. H. McMillan*, l. c.; Penicillin-Monographie p. 794.

⁴⁾ Die direkte Synthese aus Brenztraubensäure und Phenylacetamid in Kampher als Lösungsmittel nach *O. Süss*, A. **569**, 153 (1950), erwies sich als unzuverlässig.

⁵⁾ *K. Freudenberg & W. Jakob*, B. **74**, 1001 (1930).

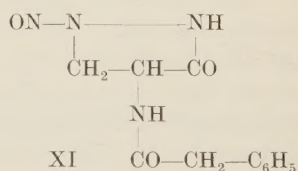
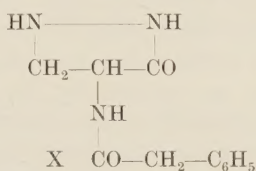
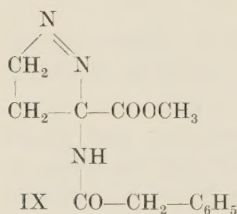
⁶⁾ α -Acetamido-acrylsäure wird von *Rothstein*, l. c., mit Dimethylsulfat in Alkali oder als Silbersalz mit Methyljodid verestert.

⁷⁾ *M. Bergmann & K. Grafe*, Z. physiol. Ch. **187**, 187 (1930).

glatt den Methylester IVg zu erhalten; zusätzliche Anlagerung einer Molekel Diazomethan an die Doppelbindung hätte zu einer Verbindung der Formel IX führen müssen. Das einmal umkristallisierte Produkt war nach Smp. (57–59°) und Analyse reiner als der in der Literatur beschriebene, auf anderem Wege hergestellte Ester¹⁾.

Bei der Überführung des Esters IVg ins Hydrazid IVh konnte durch Wahl milder Reaktionsbedingungen ein anschliessender Ringschluss zu einem Pyrazolidon-Derivat X vermieden werden²⁾. Die Ausbeute liess sich aber nicht über 50 % steigern. Das Hydrazid lieferte glatt ein Benzalderivat.

Der durch Einwirkung von salpetriger Säure auf α -Phenyl-acet-amido-acrylsäure-hydrazid (IVh) erhaltene Körper war nicht das Azid IVf; er zeigte vielmehr alle Eigenschaften der von *Muckermann*³⁾ beschriebenen Nitroso-pyrazolidone⁴⁾: Löslichkeit in Hydrogencarbonat, Zersetzung beim Umkristallisieren, Blaufärbung von Kaliumjodstärkepapier und positive *Liebermann*'sche Probe mit Phenol. Die Analysenwerte einer aus Hydrogencarbonat/Salzsäure umgefällten Probe standen mit der Formulierung als 1-Nitroso-4-phenylacetamido-pyrazolidon-(3) (XI) in Einklang. Ferner gewannen wir ein gut kristallisierendes Benzylammoniumsalz, dessen Analyse ebenfalls auf das Vorliegen dieser Verbindung hinwies, und ein schwerlösliches Kupfersalz.



Die Bildung des Nitroso-pyrazolidons verunmöglicht also im vorliegenden Fall den Weg über das Azid. Über unsere Erfahrungen mit einigen weiteren Methoden, die zum Aufbau von Amidbindungen in gesättigten Verbindungen gebräuchlich sind, werden wir später berichten.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$. Substanzproben für Analysen pulverte man vor dem Trocknen in einem Achatmörser. Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Org. Chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

¹⁾ Penicillin-Monographie p. 142.

²⁾ Zum Pyrazolidon-Ringschluss ungesättigter Hydrazide vgl. Penicillin-Monographie p. 735, 788.

³⁾ *E. Muckermann*, B. **42**, 3449 (1909).

⁴⁾ Es ist interessant, dass α -Benzamido- β,β -dimethyl-acrylsäure-hydrazid und α -Benzamido-zimtsäure-hydrazid in normaler Reaktion die Azide liefern (Penicillin-Monographie p. 731, 780); offenbar begünstigt das Fehlen eines Substituenten in β -Stellung den Ringschluss.

I. α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure und Derivate.

α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure wurde nach den Angaben von King & McMillan¹⁾ hergestellt, jedoch immer unter Verwendung frisch destillierter Ausgangsmaterialien. Bei leicht abgeänderter Aufarbeitung und gleichbleibender Ausbeute gelangt man so zu einem reineren Produkt: das aus 40 g (0,448 Mol) Brenztraubensäure und 104 g (0,888 Mol) Benzyleyanid beim Aufgiessen auf Eis direkt kristallin gewonnene Rohprodukt wurde abfiltriert, mit 2 l kaltem Wasser gewaschen, gut abgepresst und sofort in 700 ml warmem Aceton gelöst. Nach Filtration setzte man 1400 ml Wasser von 60° zu, liess abkühlen, bis eine schwache ölige Abscheidung erschien, impfte mit reiner Substanz an, erwärmte nochmals bis zur Lösung der öligen Abscheidung und liess dann über Nacht abkühlen. Nach weiterem vierstündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 129 g (85% d. Th.), Smp. 163—164°¹⁾. Der Substanz haftet eine ganz blass grünliche Färbung an, welche jedoch bei der Weiterverarbeitung nicht stört.

Zur N-Bestimmung wurde eine Probe aus Aceton/Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum 3 Std. bei 90° getrocknet. Rosetten von hexagonalen, länglichen Platten, Smp. 165—166°¹⁾.

$C_{19}H_{20}O_4N_2$ (340,37) Ber. N 8,23% Gef. N 7,98%

2-Benzyl-4-methyl-4-phenylacetamido-oxazolon-(5). 5,0 g (14,7 mMol) fein gepulverte α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure wurden mit 20 ml Essigsäure-anhydrid übergossen und unter stetem Umschwenken in einem Wasserbad von 85—90° erwärmt. Nach 10—15 Min. entstand eine klare Lösung. Am Vakuum verdampfte man bei 80° gut zur Trockne, nahm in 50 ml siedendem Essigester auf und versetzte mit 25 ml siedendem Petroläther. Es erfolgte rasche Kristallisation in Nadeln. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert, mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch und dann mit Petroläther gewaschen. Ausbeute 3,25 g (69%), Smp. 171—172°.

Eine Probe wurde zur Analyse in gleicher Weise umkristallisiert und im Hochvakuum bei 70° 5 Std. getrocknet. Smp. unverändert.

$C_{19}H_{18}O_3N_2$ Ber. C 70,79 H 5,63 N 8,69%
(322,35) Gef. „ 70,99 „ 5,36 „ 8,50%

 α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-methylester. 1. Aus der Säure.

a) Mit methanolischer Salzsäure: Die Lösung von 1,0 g (2,94 mMol) α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure in 20 ml abs. Methanol wurde bei 0° mit trockenem HCl-Gas gesättigt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann engte man im Vakuum bei 30° zum Sirup ein, nahm in Essigester auf, schüttelte mit 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung und mit Wasser, trocknete mit $MgSO_4$ und destillierte das Lösungsmittel ab. Der kristalline Rückstand (600 mg; 62%) schmolz bei 160—162°.

Zur Analyse wurde aus Methanol/Wasser 1:1 umkristallisiert und 6 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. der Nadeln 161—162°. Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial 145—156°.

$C_{20}H_{22}O_4N_2$ Ber. C 67,78 H 6,26 N 7,91%
(354,40) Gef. „ 67,88 „ 6,07 „ 7,63%

b) mit Diazomethan: 5,0 g (14,7 mMol) feingepulverte α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure wurde mit 100 ml Äther übergossen. Die Suspension versetzte man unter Rühren mit ätherischer Diazomethan-Lösung (aus 2,5 g = 24 mMol Nitroso-methylharnstoff). Unter Gasentwicklung bildete sich rasch eine voluminöse Fällung. Die gelbe Reaktionsmasse wurde noch 4 Std. gerührt. Hierauf entfernte man im Vakuum bei 30° überschüssiges Reagens und Lösungsmittel und kristallisierte den weissen, pulverigen Rückstand aus 50 ml Methanol/50 ml Wasser um. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wurden die Nadeln abgesaugt. Ausbeute 5,07 g (97,5%), Smp. 161—162°. Misch-Smp. mit obigem Analysenpräparat ohne Depression.

¹⁾ J. A. King & F. H. McMillan, l. c., erhielten in einer Analyse von 87% ein Produkt vom Smp. 152—152,5°. Ähnliche Angaben werden in der Penicillin-Monographie p. 794 gemacht; die Ausbeute beträgt dort 85%; Smp. 154—155°, bei nochmaligem Umkrist. 157°.

2. *Aus dem Azlacton*¹⁾: 250 mg (0,77 mMol) Azlacton wurden im Gemisch von 10 mg Pottasche, 0,2 ml Wasser und 5 ml Methanol suspendiert. Beim kurzen Erwärmen zum Kochen entstand eine klare Lösung. Nach Zugabe von 5 ml heissem Wasser erfolgte beim Abkühlen Kristallisation in Nadeln. 245 mg (90%), Smp. 161–162°, Misch-Smp. mit dem Methyl ester aus der Säure ebenso.

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-hydrazid. 5,0 g (14,1 mMol) α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-methylester, 3,0 g (60 mMol) Hydrazinhydrat und 7 ml Methanol wurden 3 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt, wobei nach ca. 20 Min. eine klare Lösung entstand. Dann kühlte man ab und versetzte mit 50 ml kaltem Wasser; die ölige Abscheidung kristallisierte nach kurzem Kratzen. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert, mit 20 ml kaltem Wasser gewaschen und im Exsikkator über H_2SO_4 getrocknet. 4,04 g (81%) Rohprodukt ergaben beim Umkristallisieren aus 80 ml Essigester/40 ml Petroläther nach zweistündigem Stehen bei 0° 3,52 g (70,4%) sechseckige Blättchen vom Smp. 173–175° (etwas variabel je nach Aufheizgeschwindigkeit). Ein in gleicher Weise umkristallisiertes Analysenpräparat vom gleichen Smp. wurde 4 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{19}H_{22}O_3N_4$	Ber. C 64,39	H 6,26	N 15,81%
(354,40)	Gef. „ 64,67	„ 6,08	„ 15,80%

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-azid. 4,0 g (11,3 mMol) α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-hydrazid wurden in 40 ml Wasser suspendiert und durch Zusatz von 6 ml 2-n. HCl (12 mMol) in Lösung gebracht. Nach Kühlung auf 0° versetzte man unter kräftigem Rühren mit einer eiskalten Lösung von 1,0 g (14,5 mMol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser. Die sofort auftretende Fällung wurde nach 5 Min. Rühren abfiltriert, mit 80 ml eiskaltem Wasser gewaschen, gut abgepresst und über Nacht im Exsikkator getrocknet. Ausbeute an weissem, lockerem Pulver 4,11 g (99%), Smp. 137–138° unter Zers. ab 135°. Das Produkt kann direkt weiter verwendet werden.

200 mg Rohprodukt wurden zur Analyse durch Lösen in 15 ml Methanol von 45° und Zusatz von 15 ml Wasser von 45° umkristallisiert. Die feinen Nadeln wurden nach mehrstündigem Stehen bei 0° abfiltriert und bei Zimmertemp. 15 Std. über P_2O_5 im Hochvakuum getrocknet; Smp. 137–139° unter stürmischer Zers., beginnende Zers. ab 133°.

$C_{19}H_{19}O_3N_5$	Ber. C 62,45	H 5,24	N 19,17%
(365,38)	Gef. „ 62,37	„ 5,19	„ 19,38%

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-benzylamid. 1. *Aus dem Azid*. 200 mg (0,55 mMol) rohes α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-azid wurden in 2 ml Alkohol suspendiert. Nach Zusatz von 200 mg (1,87 mMol) Benzylamin erfolgte beim Schütteln innert zwei Min. völlige Lösung. Man liess zehn Min. stehen, erwärmte hierauf zum Sieden und setzte 3 ml heisses Wasser zu. Beim Abkühlen erfolgte Kristallisation in Nadeln. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert. Ausbeute 210 mg (89%), Balken vom Smp. 177–178°.

Zur Analyse wurde nochmals aus Alkohol/Wasser (3:5 ml) umkristallisiert und im Hochvakuum bei 100° 5 Std. getrocknet. Smp. unverändert.

$C_{26}H_{27}O_3N_3$	Ber. C 72,71	H 6,34	N 9,78%
(429,50)	Gef. „ 72,54	„ 6,25	„ 9,74%

2. *Aus dem Azlacton*. 250 mg (0,77 mMol) Azlacton wurden in 3 ml Alkohol suspendiert und mit 300 mg (2,8 mMol) Benzylamin versetzt. Beim Schütteln bei Zimmertemp. erfolgte innert 5 Min. Lösung. Nach 10 Min. wurde erwärmt und mit 5 ml heissem Wasser versetzt. Beim Abkühlen erfolgte Kristallisation in Nadeln. 320 mg (95% d. Th.), Smp. 177–178°, Misch-Smp. mit dem über das Azid gewonnenen Benzylamid ebenso.

α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-anilid. 1. *Aus dem Azid*. Da sich das Azid weder in alkoholischer Suspension bei Zimmertemp. noch in Chloroformlösung bei 55° mit Anilin umsetzte, nahmen wir die Reaktion in siedendem Benzol vor: 500 mg

¹⁾ Es ist bemerkenswert, dass *M. Bergmann & K. Grafe*, Z. physiol. Ch. **187**, 183, 187 (1930), aus dem Azlacton der α, α -Bis-(acetamido)-propionsäure bei der Behandlung mit Alkoholen ohne Pottasche zu α -Amino- α -acetamido-propionsäure gelangten.

1,37 mMol) rohes α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-azid und 1,0 g (10,5 mMol) Anilin wurden in 5 ml Benzol auf dem Wasserbad unter Rückfluss 2½ Std. zum Sieden erhitzt. Man kühlte ab, verdünnte die gelbe Lösung mit 25 ml Äther¹⁾ und schüttelte dreimal mit je 5 ml 2-n. HCl, dann mit 5 ml Wasser, 5 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung und 5 ml gesättigter Kochsalzlösung aus, wobei die wässrigen Phasen ihrerseits zweimal mit je 10 ml Äther¹⁾ nachextrahiert wurden. Die Ätherlösung wurde mit MgSO₄ getrocknet und zur Trockne verdampft; den gelben, halbfesten Rückstand (350 mg) nahm man in 5 ml Alkohol und 2 ml Wasser auf, kochte mit 50 mg gewaschener Tierkohle, filtrierte, wusch mit 4 ml heissem Alkohol nach und versetzte mit 7 ml heissem Wasser. Aus der blassgelben Lösung schieden sich bei zweistündigem Stehen bei Zimmertemp. 100 mg (17,5%) glänzende Schüppchen vom Smp. 193–195° aus.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 3 ml Alkohol/3 ml Wasser war die Substanz analysenrein. Ausbeute 80 mg (14%), unregelmässige, glänzende Schuppen, Smp. 195–197°. Zur Analyse wurde das Anilid 4 Std. bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{25}H_{25}O_3N_3$	Ber. C 72,27	H 6,07	N 10,11%
(415,47)	Gef. „ 72,20	„ 5,81	„ 10,10%

2. *Aus dem Azlacton.* 450 mg (1,4 mMol) Azlacton, 2,0 g (21 mMol) Anilin und 0,45 ml Triäthylamin wurden 2 Std. unter Rückfluss auf 100° erhitzt. Die braune Lösung nahm man in 20 ml Essigester auf und schüttelte nacheinander mit 2-n. HCl (dreimal je 10 ml), Wasser (5 ml), 2-n. NaOH²⁾ (dreimal je 10 ml), Wasser (5 ml) und gesättigter Kochsalzlösung (10 ml). Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml Essigester zurückgewaschen. Der nach dem Trocknen und Verdampfen des Essigesters verbleibende bräunliche, halb feste Rückstand (310 mg; 53%) lieferte beim Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (je 6 ml) nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemp. 170 mg cremefarbige Schüppchen vom Smp. 193–196°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (je 4 ml) erhielt man 150 mg (26%) weisse Schüppchen vom Smp. 195–197°, ohne Smp.-Erniedrigung im Gemisch mit dem über das Azid gewonnenen Anilid.

α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin. 1. *Aus dem Azid.* 500 mg (1,37 mMol) rohes, fein gepulvertes α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure-azid wurden mit einer Lösung von 300 mg (4 mMol) Glycin und 160 mg (4 mMol) NaOH in 8 ml Wasser übergossen. Unter starkem Rühren erwärmte man eine Std. auf 50°; es erfolgte allmähliche Auflösung. Nach Abtrennung weniger ungelöster Flocken wurde abgekühlt und mit 1 ml konz. HCl angesäuert. Die ölige Abscheidung kristallisierte nach kurzem Kratzen. Nach zweistündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert und aus 5 ml Alkohol/10 ml Wasser umkristallisiert. 500 mg (92%) unregelmässige, teilweise zu Rosetten vereinigte Platten vom Smp. 193–195° (Braunfärbung). Zur Analyse wurde nochmals aus Alkohol/Wasser umkristallisiert und 5 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. Smp. 195–196° unter Braunfärbung und Bläschenbildung ab 194°.

$C_{21}H_{23}O_5N_3$	Ber. C 63,46	H 5,83	N 10,58%
(397,41)	Gef. „ 63,48	„ 5,66	„ 10,55%

2. *Aus dem Azlacton.* 3,6 g (11,5 mMol) Azlacton wurden mit einer Lösung von 1,3 g (17,3 mMol) Glycin und 0,69 g (17,2 mMol) NaOH in 40 ml Wasser übergossen. Innert 15 Min. erwärmte man das Gemisch allmählich zum Sieden, wobei sich eine klare Lösung bildete. Nach dem Abkühlen säuerte man mit 2 ml konz. HCl an und brachte die ölige Abscheidung durch kurzes Kratzen zur Kristallisation. Nach Stehen bei 0° über Nacht wurde abfiltriert und aus 25 ml Alkohol/50 ml Wasser umkristallisiert. 4,0 g (87,5% d. Th.) unregelmässige Platten, Smp. 193–195° unter Braunfärbung. Eine nochmals aus Alkohol/Wasser umkristallisierte Probe zeigte, gemischt mit dem aus dem Azid bereiteten Präparat, keine Smp.-Depression.

Versuch zur Abspaltung von Phenylacetamid aus α,α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin. Nach Kochen mit 3 Teilen Eisessig (10 Min. bzw. 2 Std.) liess sich nur leicht verunreinigtes Ausgangsmaterial isolieren. Ein Hinweis auf die Gegenwart von Phenylacetamid konnte nicht gefunden werden.

¹⁾ An Stelle von Äther wurde in einem andern Ansatz Essigester verwendet.

²⁾ Zur Verseifung von noch vorhandenem Azlacton.

II. α -Phenylacetamido-acrylsäure und Derivate.

α -Phenylacetamido-acrylsäure. Anstelle der von *King & McMillan*¹⁾ angegebenen Methode verwendeten wir das folgende Verfahren: 10 g (29,4 mMol) α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure wurden in 30 ml Eisessig suspendiert und durch Eintauchen in ein auf 150° vorgeheiztes Ölbad unter Umschwenken möglichst rasch gelöst. Man kochte hierauf 45 Min. bei 145–150° am Rückfluss, dampfte am Vakuum bei 90° das Lösungsmittel möglichst vollständig ab und übergoss den Rückstand mit 40 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung. Nach gründlichem Zerdrücken der gelben Kristallkruste wurde das Gemisch ½ Std. sehr kräftig gerührt, die Suspension filtriert und das Unlösliche mit 15 ml Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde hierauf erneut im Mörser unter Zugabe von 40 ml Hydrogencarbonat-Lösung verrieben, abfiltriert, nochmals mit 40 ml Hydrogencarbonat-Lösung verrieben, ¼ Std. gerührt, abfiltriert und schliesslich mit 15 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten, blass grünlichgelben Filtrate rührte man ½ Std. bei Zimmertemp. mit 500 mg gewaschener Tierkohle, filtrierte und spülte mit 20 ml Wasser nach. Die praktisch farblose Lösung wurde nun auf 0° gekühlt und langsam mit 15 ml konz. HCl angesäuert. Der sofort kristalline Niederschlag wurde nach Stehen über Nacht bei 0° abfiltriert, mit 20 ml eiskaltem Wasser gewaschen und gut abgepresst. Nach Lösen in 30 ml heissem Alkohol und Zusatz von 40 ml heissem Wasser erfolgte beim Abkühlen Kristallisation in Balken. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abfiltriert, mit Alkohol/Wasser 1:2 gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,3 g (55% d. Th.). Schmelzpunkt: ab 160° starke Sublimation in Blättern, ab 180° intensive Sublimation in Tröpfchen, eigentliches Schmelzen 189–193°.

Nochmaliges Umkristallisieren aus 16 ml Alkohol/40 ml Wasser lieferte nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemp. und einstündigem Stehen bei 0° 3,0 g (50% d. Th.), grosse Schuppen; Smp. nach Sublimation in Blättern ab 160° und in Tropfen ab 180°: 191–194°²⁾. Gelegentlich erfolgte die Kristallisation beim zweiten Umkristallisieren in Form langer Nadeln. Ein solches Nadelkristallinat, sowie ein mehrfach umkristallisiertes, gleich schmelzendes Schuppenkristallinat wurden zur Analyse 4 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N (205,21)	Ber. C 64,38	H 5,40	N 6,83%
Nadeln	Gef. „ 64,61	„ 5,43	„ 6,99%
Schuppen	Gef. „ 64,37	„ 5,52	„ 6,99%

α -Phenylacetamido-acrylsäure-methylester. 1. Versuch zur Herstellung mit *methanolischer Salzsäure*: 500 mg (2,44 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure wurden über Nacht bei Zimmertemp. in 10 ml trockenem, mit HCl-Gas gesättigtem Methanol stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte nur 320 mg (97% d. Th.) Phenylacetamid, Smp. und Misch-Smp. 157–158°.

2. Versuch der Herstellung mit *Methanol/Acetylchlorid*³⁾: 1,0 g (4,88 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure wurde in 20 ml Methanol gelöst. Man versetzte mit 0,5 ml Acetylchlorid und liess zwei Tage bei Zimmertemp. stehen. Dann engte man im Vakuum bei einer Badtemp. von 30° zum Sirup ein, nahm in 15 ml Essigester auf, schüttelte zweimal mit 10-proz. KHCO₃-Lösung (10 ml/5) und mit 5 ml Wasser, wobei die wässrigen Auszüge zweimal mit je 10 ml Essigester nachextrahiert wurden, trocknete mit MgSO₄ und dampfte im Vakuum ein. Der ölige Rückstand (980 mg) kristallisierte allmählich; Smp.: leichtes Sintern der offensichtlich nicht einheitlichen Substanz von 53–58°, Schmelzen zwischen 60 und 80°; der gewünschte Ester (vgl. unten) schmilzt bei 57–59°.

3. Veresterung mit *Diazomethan*: 5,0 g (24,4 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure wurden in 50 ml Äther suspendiert und bei 0° unter kräftigem Rühren innert etwa 10 Min. mit ätherischer Diazomethan-Lsg. versetzt, bis die Gasentwicklung aufhörte und in der nun klaren Lösung eine schwache Gelbfärbung eben bestehen blieb. Nun wurde sofort im

¹⁾ *J. A. King & F. H. McMillan*, Am. Soc. **72**, 833 (1950).

²⁾ Penicillin-Monographie p. 794, Smp. 167–169°; *J. A. King & F. H. McMillan*, i. c., Smp. 168–170°; *O. Süss*, A. **569**, 153 (1950), Smp. 180–183°.

³⁾ *K. Freudenberg & W. Jakob*, B. **74**, 1001 (1930).

Vakuum, zunächst in einem Bad von 25°, gegen Schluss ohne Bad eingedampft. Der Ester schied sich so wegen der starken Abkühlung direkt kristallin ab. Im Exsikkator getrocknet wog der Rückstand 5,44 g (ca. 100%), Smp. 52–56°, Sintern ab 48°. Der Ester wurde so weiterverarbeitet.

Im Falle der zusätzlichen Anlagerung einer Molekel Diazomethan an die Doppelbindung hätten 6,36 g Produkt resultieren müssen.

300 mg Rohprodukt wurden in 30 ml Petroläther bei 45° gelöst und faserfrei filtriert. Beim Einengen der Lösung im schwachen Luftstrom schieden sich grosse Schuppen aus. Smp. 57–59°, Sintern ab 55°¹⁾. Zur Analyse wurde 9 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemp. getrocknet.

$C_{19}H_{13}O_3N$	Ber. C 65,74	H 5,98	N 6,39%
(219,23)	Gef. „ 65,66	„ 5,91	„ 6,42%

α -Phenylacetamido-acrylsäure-hydrazid. 2,19 g (10 mMol) roher α -Phenylacetamido-acrylsäure-methylester wurden unter starkem Rühren mit einer in Eis/Kochsalz gekühlten Mischung von 650 mg (13 mMol) Hydrazinhydrat und 11 ml Methanol übergeben. Man rührte hierauf bei Zimmertemp. eine Std. Aus der zuerst klaren Lösung fiel das Hydrazid auf Animpfen nach etwa 10–15 Min. allmählich in sehr feiner Form aus. Nach Abkühlen in Eis/Kochsalz für 15 Min. wurde filtriert und mit 5 ml kaltem Methanol gewaschen. Ausbeute 990 mg (45%). Konglomerate winziger Kristallsplitter vom Smp. 171–172°.

Aus der Mutterlauge konnte keine weitere Fraktion gewonnen werden. Gelegentlich wurden Ausbeuten von 48% erzielt. Beistundenlangem Stehenlassen des Reaktionsgemisches erhöhte sich die Ausbeute zwar auf 54%, doch war das Produkt weniger rein (Smp. 169–171°).

Beim Umkristallisieren aus der zehnfachen Menge Alkohol blieben Kristallform und Smp. unverändert. Zur Analyse wurde 5 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{11}H_{13}O_2N_3$	Ber. C 60,26	H 5,98	N 19,16%
(219,23)	Gef. „ 60,25	„ 5,92	„ 18,96%

Benzalverbindung: 220 mg (1 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure-hydrazid, 130 mg (1,23 mMol) Benzaldehyd und 1 Tropfen Eisessig wurden in 6 ml Alkohol $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss auf dem Wasserbad gekocht. Beim Abkühlen schieden sich grosse Platten aus. Nach einstündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert, mit 4 ml Alkohol gewaschen und getrocknet. 215 mg (70%), Smp. 230–233°, leichte Braunfärbung ab 215°. Kristallisation aus 20 ml Alkohol lieferte 180 mg grosse rhombische Platten, Smp. 231–234°. Das Analysepräparat wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet; Smp. 232–234°.

$C_{18}H_{17}O_2N_3$	Ber. C 70,34	H 5,58	N 13,67%
(307,34)	Gef. „ 70,38	„ 5,57	„ 13,89%

1-Nitroso-4-phenylacetamido-pyrazolidon-(3). 1,1 g (5,0 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure-hydrazid wurden bei 0° in 10 ml Wasser durch Zusatz von 2,5 ml 2-n. HCl gelöst. Unter starkem Rühren liess man innert 10 Min. 420 mg (6,0 mMol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser zutropfen. Es bildete sich ein dicker Niederschlag. Man rührte noch 10 Min., filtrierte dann ab und wusch mit 15 ml eiskaltem Wasser. Nach Trocknen im Exsikkator 1,06 g (85%) weisses Pulver. Starkes Sintern ab 122°. Smp. unter Aufschäumen 125–126°.

250 mg (1 mMol) Rohprodukt wurden mit einer Lösung von 100 mg (1 mMol) KHC_2O_4 in 8 ml Wasser übergossen. Unter Aufschäumen erfolgte fast vollständige Lösung. Nach Filtration und Nachwaschen mit 4 ml Wasser kühlte man auf 0° und setzte auf einmal 4 ml 0,25-n. HCl zu. In der kräftig gerührten Lösung begann nach kurzer Zeit die Abscheidung kleiner Körnchen. Nach 10 Min. wurde filtriert, mit 10 ml Wasser gründlich gewaschen und im Exsikkator getrocknet. 150 mg kugelige Konglomerate winziger Kristallsplitterchen. Starkes Sintern ab 125°. Smp. unter Aufschäumen 127–128°. Zur Analyse wurde 18 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemp. getrocknet.

$C_{11}H_{12}O_3N_4$	Ber. C 53,22	H 4,88	N 22,57%
(248,24)	Gef. „ 53,44	„ 4,93	„ 22,38%

¹⁾ Penicillin-Monographie p. 142; Smp. 53–54°.

Kristallisation aus der dreissigfachen Menge Methanol (Lösungstemp. 50°) führte offenbar zu Zersetzung; sie lieferte zunächst in schlechter Ausbeute ein Produkt vom Smp. 134–137°, dann ein solches vom Smp. 140–145° (kleine quadratische Schüppchen). Wahrscheinlich handelt es sich um ein Isonitrosopyrazolon¹⁾; die Mutterlauge war jeweils stark gelb gefärbt.

Kaliumjodstärke-Probe: Eine Spatelspitze Nitroso-pyrazolidon wurde auf einem Kaliumjodstärkepapier mit verdünnter Salzsäure befeuchtet; sofortige intensive Blaufärbung.

Liebermann'sche Probe: Ein Körnchen Phenol wurde in konz. Schwefelsäure gelöst. Bei Zugabe einer Spatelspitze Nitroso-pyrazolidon trat zunächst kurz eine rotbraune Färbung auf; nach wenigen Sekunden färbte sich die Lösung intensiv grün.

Benzylammoniumsalz: Die Suspension von 250 mg (1 mMol) rohem 1-Nitroso-4-phenyl-acetamido-pyrazolidon-(3) in 2,5 ml Alkohol versetzte man bei Zimmertemp. unter starkem Rühren mit 150 mg (1,38 mMol) Benzylamin. Zunächst erfolgte sofort Lösung. Nach wenigen Sek. begann die Abscheidung eines Niederschlages. Nach halbstündigem Rühren wurde 15 Min. in Eis/Kochsalz gekühlt, abfiltriert und mit 1 ml kaltem Alkohol gewaschen. 340 mg (96%) Rosetten aus länglichen hexagonalen Platten ohne scharfen Smp. Sintern ab 148°, allmähliches Schmelzen unter Zersetzung ab 152°.

Umkristallisieren aus einem Gemisch von 9 ml Alkohol/1 ml Wasser lieferte nach fünfstündigem Stehen bei 0° 275 mg hexagonale längliche Platten, bzw. Balken, mit unverändertem Smp. Das aus Methanol umkristallisierte Analysenpräparat verhielt sich gleich. Trocknung im Hochvakuum 4 Std. bei 80°.

$C_{18}H_{21}O_3N_5$	Ber. C 60,83	H 5,95	N 19,71%
(355,39)	Gef. „ 60,74	„ 5,77	„ 19,71%

Kupfersalz: 100 mg (0,4 mMol) rohes 1-Nitroso-4-phenyl-acetamido-pyrazolidon-(3) wurden in einer Lösung von 40 mg (0,4 mMol) $KHCO_3$ in 5 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von zwei Tropfen Eisessig versetzte man sofort unter Rühren mit einer Lösung von 60 mg (0,24 mMol) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ in 3 ml Wasser. Der zunächst grünlche Niederschlag nahm innert weniger Sekunden eine schmutzige graurosa Färbung an. Nach Filtration, Auswaschen und Trocknen resultierten 115 mg (75%) Kupfersalz. Zersetzung gegen 200°.

Zusammenfassung.

Im Zusammenhang mit Versuchen zur Herstellung von α -Phenyl-acetamido-acrylsäure-amiden werden als neue Derivate der α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionsäure deren Azlacton, Methylester, Hydrazid, Azid, Benzylamid, Anilid und Carboxymethylamid [$-\alpha, \alpha$ -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin] beschrieben. Das Azlacton und das Azid reagieren normal mit Aminen. Es ist nicht möglich, von α, α -Bis-(phenylacetamido)-propionyl-glycin durch Kochen mit Eisessig (zur Abspaltung von Phenylacetamid) in die Reihe der α -Phenyl-acetamido-acrylsäure-amide zu gelangen.

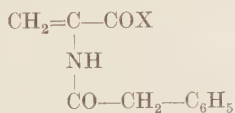
α -Phenylacetamido-acrylsäure kann mit Diazomethan direkt verestert werden. Der Ester gibt ein normales Hydrazid, das jedoch mit salpetriger Säure nicht in das entsprechende Azid übergeht, sondern 1-Nitroso-4-phenylacetamido-pyrazolidon-(3) bildet. α -Phenylacetamido-acrylsäure-amide sind somit auch auf dem Weg über das Azid nicht zugänglich.

¹⁾ Vgl. dazu E. Muckermann, B. **42**, 3449 (1909).

Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der α -Phenylacetamido-acrylsäure.

In Fortsetzung unserer Versuche zur Bereitung von α -Phenylacetamido-acrylsäure-aniden (Ia) wurde nach der Methode von *Boissonnas/Vaughan, Wieland*¹⁾ α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) als Trialkylammoniumsalz mit Chlorkohlensäure-äthylester und Anilin behandelt. Aus dem Reaktionsgemisch liess sich nur wenig vom erwarteten α -Phenylacetamido-acrylsäure-anilid (Ic) isolieren. Als Hauptprodukt erhielten wir einen gelb gefärbten, in Alkohol unlöslichen, amorphen Neutralstoff mit unscharfem Smp. Ähnliche Stoffe (mehr oder weniger gelb gefärbt, Smp. zwischen 130 und 170°) traten auf, wenn Benzylamin statt Anilin verwendet wurde. Ihre Bildung erfolgte schliesslich auch ohne Zusatz einer primären Base. Anilin und Benzylamin wirken also nur reaktionsbeschleunigend: die charakteristische Gelbfärbung tritt in ihrer Gegenwart²⁾ sofort schon bei -15°, in ihrer Abwesenheit dagegen selbst bei 0° erst allmählich auf.

Alle diese gelben Substanzen sind deutlich hautreizend. Es dürfte sich um Gemische des unbeständigen Pseudo-oxazolons II mit seinen Zersetzungsprodukten handeln³⁾. Das auf anderem Weg erhältliche kristallisierte, gelbe Pseudo-oxazon⁴⁾ ist nämlich ausgesprochen hautreizend und zersetzt sich am Tageslicht unter Verblassung, wobei auch der Smp. um ca. 100° ansteigt.

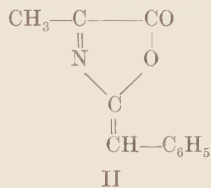


Ia X = —NH—R

Ib X = —OH

Ic X = —NH—C₆H₅

Id X = —O—C(=O)OC₂H₅



¹⁾ *R. A. Boissonnas*, *Helv.* **34**, 874 (1951); *J. R. Vaughan jr.*, *Am. Soc.* **73**, 3547 (1951); *J. R. Vaughan jr. & R. L. Osato*, *Am. Soc.* **74**, 676 (1952); *Th. Wieland & H. Bernhard*, *A.* **572**, 190 (1951).

²⁾ Molare oder nur katalytische Mengen.

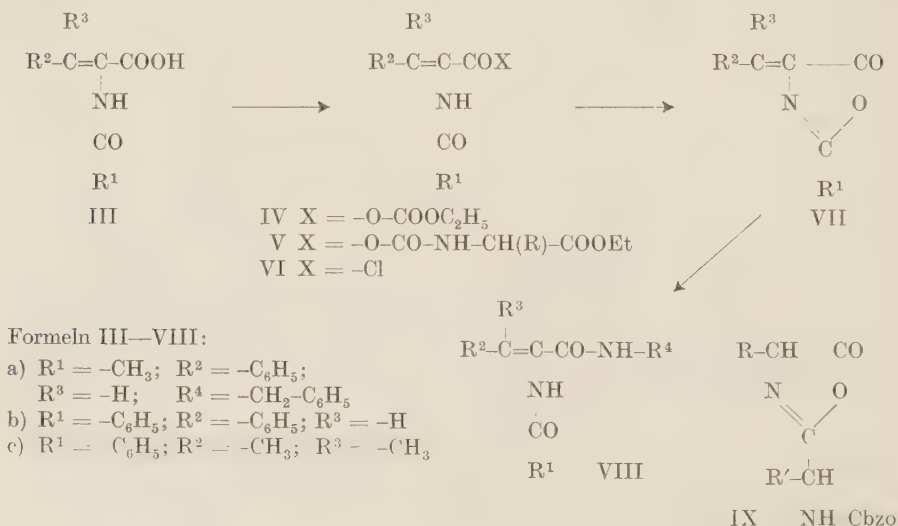
³⁾ Über das Verhalten des Pseudo-oxazolons vgl. die Diskussion in der 1. Mitteilung, I. c.

⁴⁾ *J. A. King & F. H. McMillan*, *Am. Soc.* **72**, 833 (1950); *Penicillin-Monographie* (Chemistry of Penicillin, Princeton N.J. 1949) p. 793/794.

Unsere Vermutung wird weiter durch die Feststellung gestützt, dass α -Acetamido-zimtsäure (IIIa), α -Benzamido-zimtsäure (IIIb) und α -Benzamido- β,β -dimethylacrylsäure (IIIc) bei der Behandlung mit Chlorkohlensäure-äthylester nach *Boissonnas/Vaughan/Wieland* glatt in die Oxazolone VII übergehen. Bei analogem Reaktionsverlauf ist im Fall der α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) in der Tat die Bildung des Pseudo-oxazolons II zu erwarten.

Der Ringschluss zum Oxazon bzw. Pseudo-oxazon scheint über die gemischten Anhydride IV bzw. Id zu verlaufen. Für das intermediäre Auftreten solcher Anhydride spricht die eingangs erwähnte Isolierung des α -Phenylacetamido-acrylsäure-anilids (Ic): es kann nicht aus dem unreaktiven Pseudo-oxazon entstehen, muss also aus dem gemischten Anhydrid Id gebildet worden sein.

Die normalen Oxazolone VII sind Aminen gegenüber ähnlich reaktionsfähig wie die als Vorstufe für die Oxazonbildung postulierten gemischten Anhydride. Ein mit der Anhydrid-Methode hergestelltes Amid kann deshalb direkt aus dem Anhydrid oder über das Oxazon entstanden sein. Die Beschaffenheit der Endprodukte sagt also in diesem Fall nichts über den Verlauf der Reaktion. Bei Peptidsynthesen nach *Boissonnas/Vaughan/Wieland* ist somit unter geeigneten konstitutiven Voraussetzungen das unbemerkte Durchlaufen einer Oxazonstufe möglich. Wir erhielten beispielsweise aus α -Acetamido-zimtsäure (IIIa), Triäthylamin, Chlorkohlensäure-äthylester und Benzylamin in Tetrahydro-furan das Benzylamid VIIa, konnten aber ebensogut die Reaktion vor Zugabe des Benzylamins unterbrechen, das aus dem gemischten Anhydrid IVa gebildete Azlacton VIIa isolieren und dieses bei 0° in Tetrahydro-furan mit Benzylamin zum Benzylamid VIIa aufspalten.



Beim Aufbau von gesättigten Tripeptid-Derivaten unter Verwendung der Chlorkohlensäureester-Methode sind schon Racemisierungen beobachtet worden¹). Unsere hier mitgeteilten Erfahrungen stützen die Auffassung, wonach in solchen und ähnlichen Fällen²) intermediäre Azlactonbildung (z. B. Formel IX) für die Racemisierung verantwortlich ist.

Die Synthese von Peptiden nach *Goldschmidt & Wick*³) (Umsetzung N-acylierter Aminosäuren mit N-Carbonyl-aminosäureestern) verläuft ebenfalls über gemischte Anhydride V. Bei α,β -ungesättigten α -Acylaminosäuren musste also auch hier ein Azlactonringschluss erwartet werden. Die Umsetzung von molaren Mengen α -Acetamidozimtsäure (IIIa) und Phenylisocyanat („Carbonyl-anilin“) lieferte tatsächlich sowohl in Dioxan bei 100° als auch in Pyridin bei Zimmertemperatur neben unveränderter Säure deren Azlacton VIIa und Diphenylharnstoff.

Schliesslich zeigte ein Versuch mit α -Acetamidozimtsäure (IIIa) und PCl_5 , dass auch das Säurechlorid VIa nicht hergestellt werden kann, da bereits unter milden Bedingungen wiederum Ringschluss zum Azlacton VIIa eintritt.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$. Substanzproben für Analysen pulverte man vor dem Trocknen in einem Achatmörser. Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Org.-Chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

α -Phenylacetamido-acrylsäure-anilid. 410 mg (2 mMol) α -Phenylacetamidoacrylsäure⁴) wurden in 2,5 ml Chloroform suspendiert. Auf Zusatz von 0,5 ml (390 mg; 2,1 mMol) Tri-n-butylamin entstand eine klare Lösung. Man kühlte auf -18° , versetzte mit 0,2 ml (230 mg; 2,1 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester und liess die nunmehr blassgelbe Lösung 15 Min. stehen. Dann wurden 0,2 ml (2,15 mMol) Anilin zugesetzt. Beim allmählichen Erwärmen auf Zimmertemperatur entwickelte sich etwas CO_2 .

Man engte im Vakuum zum Sirup ein, nahm in 12 ml Essigester auf und schüttelte zweimal mit je 5 ml 2-n. HCl, mit 2 ml Wasser, zweimal mit je 5 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung und nochmals mit 2 ml Wasser aus, wobei die wässrigen Phasen zweimal mit je 5 ml Essigester nachextrahiert wurden. Nach dem Trocknen (MgSO_4) und Verdampfen des Essigesters hinterblieben 500 mg gelber Sirup. Durch Verreiben mit Petroläther liessen sich 280 mg gelbes Pulver gewinnen. Smp. $70-110^\circ$.

Umfällung desselben aus 8 ml Tetrachlorkohlenstoff lieferte nur 45 mg cremefarbiges amorphes Pulver. Smp. $127-131^\circ$. Die CCl_4 -Mutterlauge wurde wieder zum Sirup eingedampft (220 mg). Man löste in 3 ml Benzol und chromatographierte an 5 g Aluminiumoxyd. Benzol eluierte neben einem öligen Vor- und Nachlauf insgesamt 90 mg farblose Kristalle (Smp. $125-143^\circ$, Ausbeute 16%). Sie wurden aus wenig Alkohol/Wasser, dann aus viel Wasser umkristallisiert: 60 mg Schüppchen, Smp. $139-142^\circ$, Sintern ab 136° . Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 2 ml Alkohol/4 ml Wasser schmolz das Anilid

¹) *J. R. Vaughan jr.*, Am. Soc. **72**, 6137 (1952).

²) Vgl. z. B. *A. Neuberger*, Adv. Protein Chem. **4**, 356ff. (1948).

³) *St. Goldschmidt & M. Wick*, A. **575**, 217 (1952).

⁴) Vgl. 1. Mitteilung, l.c.

konstant bei 139–142°, Sintern ab 136°. 50 mg (9%) unregelmässige, kantige Schuppen. Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

$C_{17}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 72,83	H 5,75	N 10,00%
(280,32)	Gef. „ 72,96	„ 5,69	„ 10,11%

Pseudo-oxazonbildung aus α -Phenylacetamido-acrylsäure und Chlorkohlensäure-äthylester. 1. *Unter Zusatz von Benzylamin*: Zum Gemisch (Ausführung wie oben) von 2 mMol α -Phenylacetamido-acrylsäure, 2,9 mMol trockenem Triäthylamin und 2,0 mMol Chlorkohlensäure-äthylester in 5 ml Chloroform gab man 4,1 mMol Benzylamin (sofortige intensive Gelbfärbung). Man liess 30 Min. bei 0° und 1 Std. bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich eine Fällung bildete (Benzylammoniumcarbonat oder -chlorid?).

Nach Verdünnen mit 5 ml Chloroform wurde ausgeschüttelt: zweimal mit je 5 ml 2-n. HCl, einmal mit je 5 ml Wasser, 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung und Wasser. Die wässrigen Phasen wurden zweimal mit je 5 ml Chloroform nachextrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge hinterliessen nach dem Trocknen mit etwas $CaCl_2$ und Abdampfen im Vakuum 420 mg gelben Schaum. Zweimaliges Verreiben mit je 6 ml kaltem Alkohol ergab 275 mg (73% d.Th. an Pseudo-oxazon) hellgelben, amorphen Rückstand, Smp. 155–170°; löslich in Benzol, Chloroform, Methylenchlorid, Essigester und Aceton, unlöslich in Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Alkohol, Methanol und Wasser. Schwache Hautreizwirkung. Ausfällung aus Chloroform mit Petroläther ergab nur amorphes Material.

2. *Unter Zusatz katalytischer Mengen Benzylamin oder Anilin*: Das Reaktionsgemisch aus α -Phenylacetamido-acrylsäure und Chlorkohlensäure-äthylester (vgl. 1.) färbte sich beim Zusatz von ca. 0,25 Äquivalenten Benzylamin oder Anilin sofort gelb und lieferte nach üblicher Aufarbeitung 290 mg bzw. 270 mg gelbes Produkt (77 bzw. 72% d.th. Ausbeute an Pseudo-oxazon). Smp. 140–150° bzw. 130–140°. Deutliche Hautreizwirkung.

3. *Ohne Zusatz einer primären Base*: Das Reaktionsgemisch aus α -Phenylacetamido-acrylsäure und Chlorkohlensäure-äthylester (vgl. 1.) färbte sich beim Stehenlassen (30 Min. 0°, 1 Std. Zimmertemperatur) unter CO_2 -Entwicklung intensiv gelb. Die Aufarbeitung ergab 280 mg goldgelbes, amorphes Material (75% d.th. Ausbeute an Pseudo-oxazon), Smp. 135–145°. Ausgeprägte Hautreizwirkung.

Kristallisiertes 2-Benzyliden-4-methyl-pseudo-oxazon-(5). Herstellung nach Penicillin-Monographie¹⁾ aus N-Phenylbromacetylalanin. Das gelbe Rohprodukt (Smp. 110–112°, Sintern schwach ab 100°, stark ab 108°) gab beim Umlösen aus Ligroin neben beträchtlichen Mengen von Polymerisationsprodukten einen kristallinen Anteil, Smp. 120–124°, Sintern ab 108°. Eine Probe wurde im Vakuum bei 100° sublimiert: Smp. 121–126°, Sintern ab 108°.

Die Verbindung war auch in kristallisierter Form äusserst unbeständig. Im Präparatenglas verschlossen veränderte sie sich in kurzer Zeit, indem die äussern, dem Licht ausgesetzten Partien deutlich verblassten. Eine Probe, in dünner Schicht im Exsikkator ausgebreitet und zwei Monate dem Tageslicht ausgesetzt, verblasste vollständig, wobei der Smp. auf 200–210° stieg. Gleichzeitig verschwand die für das Pseudo-oxazon typische Hautreizwirkung¹⁾.

Dieses Verhalten erklärt, warum in der Literatur so stark voneinander abweichende Smp. für das Pseudo-oxazon angegeben werden¹⁾.

Oxazonbildung aus α,β -ungesättigten α -Acylaminosäure. 1. *Mit Chlorkohlensäure-äthylester*. a) 2-Methyl-4-benzal-oxazon-(5)²⁾ (Azlacton der α -Acetamido-zimtsäure): Zur mit Eis-Kochsalz gekühlten Lösung von 2,05 g (10 mMol) trockener α -Acetamido-

¹⁾ Penicillin-Monographie p. 793; vgl. auch p. 794 und J. A. King & F. H. McMillan, l. c.: für das Pseudo-oxazon werden folgende Smp. angegeben: 104–107°, 105–108°, 105–115°, 106–109°, 111–113°, 122–123°, 125–126°, 130–132°.

²⁾ Über die Identifizierung des hier erhaltenen farblosen Produkts als 2-Methyl-4-benzal-oxazon-(5) wird demnächst in einer separaten Arbeit berichtet.

zimsäure¹) und 2 ml (1,45 g; 14.3 mMol) trockenem Triäthylamin in 25 ml Chloroform gab man 0,95 ml (1,08 g; 10 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester, stellte 30 Min. auf 0° und 1 Std. auf Zimmertemperatur. Unter CO₂-Entwicklung bildete sich eine blass grünlichgelbe Färbung. Nach Verdünnen mit 10 ml Chloroform wurde mit 20 ml 2-n. HCl, 10 ml Wasser, 20 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung und 10 ml Wasser geschüttelt und die wässrigen Phasen zweimal mit je 10 ml Chloroform nachextrahiert. Nach Trocknen mit CaCl₂ und Eindampfen im Vakuum (Sublimationsgefahr!) wurde der grünlichgelbe Rückstand (1,54 g; 82%) aus 11.5 ml Benzol/23 ml Petroläther umkristallisiert; Filtration nach dreistündigem Stehen bei 0°. Farblose, in dicker Schicht sehr blass grünlichgelbe Nadeln. Smp. 152–153° (Sublimation in Balken und ab 150° in Tropfen). Ausbeute 1,39 g (74%).

410 mg (2 mMol) α -Acetamido-zimsäure, 0,4 ml (2,9 mMol) Triäthylamin und 0,19 ml (2 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester in 10 ml Tetrahydro-furan lieferten nach gleicher Behandlung 250 mg (67%) Nadeln; Smp. 152–153°, Subl. in Tropfen ab 150°.

b) 2-Phenyl-4-benzal-oxazolone-(5) (Azlacton der α -Benzamido-zimsäure): 535 mg (2 mMol) α -Benzamido-zimsäure²) und 0,4 ml (2,9 mMol) Triäthylamin in 5 ml Chloroform wurden in der für die α -Acetamido-zimsäure beschriebenen Weise mit 0,19 ml (2 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester behandelt. Nach üblicher Aufarbeitung kristallisierten aus 4 ml Benzol/4 ml Petroläther 375 mg (78%) hellgelbe, glänzende Nadeln, Smp. und Misch-Smp. mit authentischem Azlacton³) 164–165°.

c) 2-Phenyl-4-isopropyliden-oxazolone-(5) (Azlacton der α -Benzamido- β,β -dimethylacrylsäure): Ein gleicher Ansatz mit 440 mg (2 mMol) α -Benzamido- β,β -dimethylacrylsäure³) lieferte nach Umkristallisieren aus 3 ml Methanol 340 mg (85%) Nadeln. Smp. 97–98° (starke Sublimation in Tropfen ab 90°), Misch-Smp. mit authentischem Azlacton³)⁴) vom gleichen Smp.⁵) ohne Depression.

2. Mit Phenylisocyanat. 2-Methyl-4-benzal-oxazolone-(5)⁶): a) In Dioxan bei 100°: 410 mg (2 mMol) trockene α -Acetamido-zimsäure¹) und 240 mg (2 mMol) Phenylisocyanat wurden in 3 ml Dioxan unter Zusatz eines Tropfens Pyridin 2 Std. am Rückfluss gekocht (Badtemperatur 120°). Hierauf versetzte man die noch warme Lösung langsam mit 9 ml warmem Petroläther; es bildete sich ein kristalliner Niederschlag. Man liess $\frac{1}{2}$ Std. in Eis-Kochsalz stehen und filtrierte dann ab. 560 mg Gemisch von unveränderter Säure, Azlacton und Diphenylharnstoff⁷).

Das Gemisch wurde mit 2 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung in der Reibschale gut verrieben. Man filtrierte, säuerte das Filtrat mit 0,5 ml konz. HCl an und liess 1 Std. bei 0° stehen. Filtration, Trocknen (20 Min. 100°, Vakuum) und Umkristallisieren aus 3 ml Aceton/6 ml Petroläther ergab 165 mg (80%)⁷) unveränderte α -Acetamido-zimsäure. Smp. und Misch-Smp. 193–194°, Sublimation in Tropfen ab 185°.

Die in Hydrogencarbonat-Lösung unlöslichen Anteile wurden getrocknet und im Hochvakuum bei 70° während 6 Std. der Sublimation unterworfen. Das Sublimat (Azlacton) kristallisierte aus 1 ml Benzol/2 ml Petroläther in sehr blass grünlichgelben Nadeln. 100 mg (53,5%)⁷), Smp. 152–153°.

¹) R. M. Herbst & D. Shemin, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 1 (1943); zusätzliche Trocknung 30 Min. im Vakuum bei 100°, umkristallisiert aus Aceton/Petroläther (15:30). Smp. 193–194°.

²) H. B. Gillespie & H. R. Snyder, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 489 (1943).

³) G. R. Ramage & J. L. Simonsen, Soc. 1935, 532.

⁴) R. Neher, M. Spillmann, L. H. Werner, A. Wettstein & K. Miescher, Helv. 29, 1874 (1946).

⁵) Der in der Literatur, l. c. ³) und ⁴), angegebene Smp. 99–100° konnte nicht erreicht werden.

⁶) Vgl. Anmerkung 2, Seite 203.

⁷) Bei Verwendung von molaren Mengen (Bedingungen der Methode von Goldschmidt & Wick, l. c.) wird hier nur die Hälfte der eingesetzten Säure unter Wasserabspaltung in Azlacton übergeführt, während die Hälfte des Isocyanates unter Wasseraufnahme und CO₂-Abspaltung Anilin bildet; dieses vereinigt sich sofort mit der andern Hälfte Isocyanat zu Diphenylharnstoff. Dementsprechend sind auch die angegebenen Ausbeuten berechnet.

Der Sublimationsrückstand kristallisierte aus 8 ml Alkohol/4 ml Wasser in Nadeln. Smp. 244–246°; Misch-Smp. mit Diphenylharnstoff ohne Depression. Ausbeute 185 mg (87%)¹⁾.

b) In Pyridin bei Zimmertemperatur: Zu 410 mg (2 mMol) trockener α -Acetamidozimtsäure²⁾ gab man 240 mg (2 mMol) Phenylisocyanat und 0,5 ml trockenes Pyridin. Unter Gasentwicklung und leichter Erwärmung bildete sich innert 3 Min. eine klare, gelbe Lösung. Dann erfolgte rasche Kristallisation in Nadeln. Man liess 1 ½ Std. bei Zimmertemperatur stehen, versetzte hierauf mit 2 ml Alkohol, filtrierte und gewann aus dem Filtrat durch Zusatz von 5 ml Wasser eine zweite Kristallfraktion.

Die vereinigten, im Exsikkator getrockneten Kristallisate (370 mg) wurden fein pulverisiert und im Hochvakuum bei 70° 6 Std. der Sublimation unterworfen. Das Sublimat lieferte aus 1,5 ml Benzol/3 ml Petroläther 145 mg (77,5%) farbloses 2-Methyl-4-benzal-oxazolon-(5), Smp. 152–153°.

Der Sublimationsrückstand gab aus 8 ml Alkohol/4 ml Wasser 205 mg (96%) Diphenylharnstoff, der noch mit wenig Azlacton verunreinigt war. Smp. und Misch-Smp. 244–246°, Sintern ab 240° und geringe Sublimation in Tropfen bei 145–150° (Azlacton!). Die nicht umgesetzte α -Acetamidozimtsäure wurde nicht gefasst.

3. Mit PCl_5 , 2-Methyl-4-benzal-oxazolon-(5)³⁾: Zu einer auf 0° gekühlten Suspension von 410 mg (2 mMol) fein pulverisierter, trockener α -Acetamidozimtsäure²⁾ in 10 ml abs. Äther gab man unter kräftigem Rühren 450 mg (2,15 mMol) fein pulverisiertes PCl_5 . Nach zweistündigem Rühren bei 0° (PCl_5 fast vollständig gelöst) wurden 20 ml Petroläther zugesetzt, der krist. Niederschlag abfiltriert und mit Petroläther gut gewaschen. Die blassgelben Kristalle nahm man sofort in 20 ml Chloroform auf und schüttelte zweimal mit je 10 ml 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung, dann mit 10 ml Wasser. Die mit $CaCl_2$ getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum einen fast weissen, krist. Rückstand. Umkristallisieren aus 3 ml Benzol/6 ml Petroläther ergab 290 mg (77,5%) 2-Methyl-4-benzal-oxazolon-(5). Farblose Nadeln, Smp. 152–153°, Sublimation in Tropfen ab 149°.

α -Acetamidozimtsäure-benzylamid (VIIIa). 1. *Anhydrid-Methode; ohne Isolierung des Azlactons*: Zur Lösung von 410 mg (2 mMol) trockener α -Acetamidozimtsäure²⁾ und 0,4 ml (2,9 mMol) Triäthylamin in 5 ml Tetrahydrofuran gab man bei –18° 0,19 ml (2 mMol) Chlorkohlensäure-äthylester. Es trat sofort eine feine sandige Fällung von Triäthylamin-hydrochlorid auf. Man liess 20 Min. in Eis-Kochsalz stehen, wobei die Mischung kristallin erstarrte (Azlacton!). Dann erwärmte man auf 0° (teilweise Wiederauflösung) und fügte 0,45 ml (4,1 mMol) Benzylamin zu. Man liess nun ½ Std. bei 0° und 1 Std. bei Zimmertemperatur stehen, verrührte die Kristallmasse mit 10 ml Wasser, filtrierte ab und kristallisierte aus 10 ml Alkohol/20 ml Wasser um. 390 mg (65%) Benzylamid, Nadeln vom Smp. 181–183°. Sublimation in Nadeln und Tropfen ab 178°. Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$C_{18}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 73,44	H 6,16	N 9,52%
(294,34)	Gef. „ 73,38	„ 6,21	„ 9,48%

2. *Anhydrid-Methode; Isolierung des Azlactons*: 190 mg (1 mMol) 2-Methyl-4-benzal-oxazolon-(5), aus α -Acetamidozimtsäure mit Chlorkohlensäure-äthylester bereitet⁴⁾, wurde in 2,5 ml Tetrahydrofuran bei 0° mit 0,15 ml (1,4 mMol) Benzylamin versetzt. Nach wenigen Min. begann die Abscheidung einer kristallinen Fällung. Man liess ½ Std. bei 0° und ½ Std. bei Zimmertemperatur stehen, verrührte dann die Masse mit 5 ml Wasser, filtrierte ab und kristallisierte aus 6 ml Alkohol/12 ml Wasser um. 265 mg (90%) Benzylamid VIIIa, Smp. und Misch-Smp. mit obigem Analysenpräparat 181–183°.

¹⁾ Vgl. Anmerkung 7, Seite 207.

²⁾ R. M. Herbst & D. Shemin, l. c.; zusätzliche Trocknung 30 Min. 100° Vakuum, umkrist. aus Aceton/Petroläther (15:30), Smp. 193–194°.

³⁾ Über die Identifizierung des hier erhaltenen farblosen Produkts als 2-Methyl-4-benzal-oxazolon-(5) wird demnächst in einer separaten Arbeit berichtet.

⁴⁾ Vgl. Seite 206, unten.

Zusammenfassung.

Die Methode von *Boissonnas/Vaughan/Wieland* ist zur präparativen Gewinnung von α -Phenylacetamido-acrylsäure-amiden nicht ohne weiteres brauchbar, weil das mit Chlorkohlensäure-äthylester entstehende gemischte Anhydrid äusserst leicht in das unreaktive 2-Benzyliden-4-methyl-pseudo-oxazolon-(5) übergeht. Versuche mit α -Acetamido-zimtsäure, α -Benzamido-zimtsäure und α -Benzamido- β,β -dimethylacrylsäure zeigten, dass die Oxazolonbildung unter den Bedingungen der *Boissonnas/Vaughan/Wieland*-Methode eine allgemeine Reaktion von α,β -ungesättigten α -Acylaminosäuren darstellt. Die Tendenz zur Wasserabspaltung äussert sich auch bei der Umsetzung der α -Acetamido-zimtsäure mit Phenylisocyanat (Peptidsynthese nach *Goldschmidt & Wick*), sowie beim Versuch zur Herstellung des Säurechlorids mit PCl_5 ; in beiden Fällen wird glatt das entsprechende Oxazolon erhalten.

Versuche zur Herstellung von Amid-Derivaten der α -Phenylacetamido-acrylsäure.

Diäthylchlorophosphit $(\text{EtO})_2\text{P} - \text{Cl}^1$, Diäthylchloroarsenit $(\text{EtO})_2\text{As} - \text{Cl}^2$ und Tetraäthylpyrophosphit $(\text{EtO})_2\text{P} - \text{O} - \text{P}(\text{OEt})_2^3$ wurden in neuester Zeit als Hilfsmittel für Peptidsynthesen empfohlen. Sie können auf zwei Arten angewendet werden. Nach unseren bisherigen Erfahrungen⁴) kam für die Herstellung von α -Phenylacetamido-acrylsäureamiden (Ia) die erste Methode (Bereitung reaktionsfähiger gemischter Anhydride $\text{Acyl} \cdot \text{NHCH}(\text{R})\text{CO} - \text{O} \cdot \text{P}(\text{OEt})_2$ oder $\text{Acyl} \cdot \text{NHCH}(\text{R})\text{CO} - \text{O} \cdot \text{As}(\text{OEt})_2$ und Umsetzung mit Aminen) nicht in Frage, da ein Übergang der Anhydride ins Pseudo-oxazolon⁴) zu erwarten war. Dagegen schien die zweite Methode (Bereitung reaktions-

¹) Vorläufige Mitteilung: *G. W. Anderson, A. D. Welcher & R. W. Young*, Am. Soc. **73**, 501 (1951); nach Abschluss unserer Versuche sind ausführliche Darstellungen über die Verwendung von Diäthylchlorophosphit erschienen: *G. W. Anderson, J. Blodinger & R. W. Young*, Am. Soc. **74**, 5304 (1952); *G. W. Anderson & R. W. Young*, Am. Soc. **74**, 5307 (1952).

²) Vorläufige Mitteilung: *J. R. Vaughan jr.*, Am. Soc. **73**, 1389 (1951).

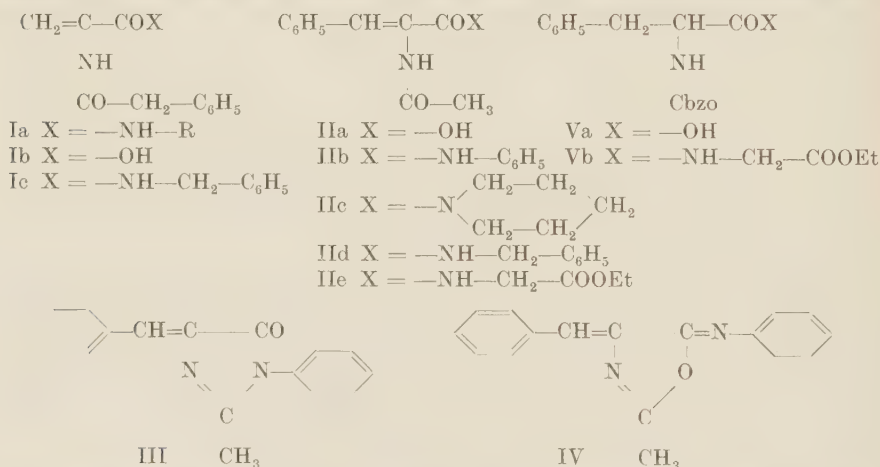
³) *G. W. Anderson, J. Blodinger & A. D. Welcher*, Am. Soc. **74**, 5309 (1952).

⁴) *Helv.* **37**, 203 (1954).

fähiger Aminderivate $\text{RNH} \cdot \text{P}(\text{OEt})_2$ oder $\text{RNH} \cdot \text{As}(\text{OEt})_2$ und Umsetzung mit N-acylierten Aminosäuren) nicht aussichtslos.

Aus α -Acetamido-zimtsäure (IIa) und dem destillierbaren Diäthyl-anilinophosphit¹⁾ wurde in heissem Dioxan α -Acetamido-zimtsäure-anilid (IIb) bereitet (Ausbeute 27 %). Die analoge Umsetzung mit α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) dagegen lieferte keinen kristallisierbaren Stoff.

Über die als zuverlässiger bezeichnete Diäthylchloroarsenit-Methode²⁾ sind u. W. keine experimentellen Einzelheiten beschrieben worden. Für die Reaktion zwischen Cbzoglycin und Anilin wurden deshalb Standard-Bedingungen ausgearbeitet (Ausbeute an Cbzoglycin-anilid 72 %). Bei der Anwendung auf α -Acetamido-zimtsäure (IIa) und Anilin erhielten wir aber nicht das Anilid IIb, sondern eine goldgelb gefärbte Substanz, der wahrscheinlich Formel III oder IV zukommt: 1. Die Analysenwerte entsprechen einer Summenformel, die sich von derjenigen des erwarteten Anilids durch den Mindergehalt von 1 Mol Wasser unterscheidet. 2. Derivate des Imidazolon-Systems III³⁾ und eventuell auch Abkömmlinge des Oxazolon-Systems IV⁴⁾ sind bereits bekannt; wie unsere Verbindung sind sie gelb.



3. Die Reaktion scheint im Einklang mit den Formeln III oder IV auf primäre Amine beschränkt zu sein; jedenfalls wurde bei Verwendung von Piperidin als Reaktionspartner in mässiger Ausbeute (37 %), jedoch ohne Schwierigkeit das erwartete α -Acetamido-zimtsäure-piperidid (IIc) erhalten. Die Anwendung der Standard-Bedingungen auf α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) und Piperidin führte zu keinem

¹⁾ Aus Diäthylchlorophosphit und Anilin bereitet nach *H. G. Cook* und Mitarb., Soc. **1949**, 2921.

²⁾ *J. R. Vaughan jr.*, l. c.

³⁾ *E. Erlenmeyer*, B. **33**, 2036 (1900); *Ch. Grünacher & M. Mahler*, Helv. **10**, 246 (1927).

⁴⁾ *J. E. Tietzmann, D. G. Doherty & M. Bergmann*, J. Biol. Chem. **151**, 387 (1943).

brauchbaren Resultat, weil sich die α -Phenylacetamido-acrylsäure im siedenden Toluol zersetzte (schon bei 100° heftige Gasentwicklung).

Wir griffen deshalb auf die unter milderen Bedingungen reagierenden Phosphorverbindungen zurück. Zu ihrer Bereitung wurde an Stelle des Diäthylchlorophosphits das inzwischen von *Anderson* und Mitarb.¹⁾ eingeführte vorteilhaftere Tetraäthylpyrophosphit verwendet. Die Methode bewies ihre Zuverlässigkeit bei der Bereitung von Cbzo-glycin-anilid (Ausbeute praktisch quantitativ). Dabei liess sich das von den Autoren als Lösungsmittel empfohlene Diäthylphosphit ohne Nachteil durch Tetrahydro-furan²⁾ ersetzen. Die analoge Umsetzung der α -Acetamido-zimtsäure (IIa) mit Anilin verlief nicht einheitlich; es bildete sich ein Gemisch von Anilid IIb und der oben erwähnten goldgelben Substanz III bzw. IV. Das Piperidid IIc und auch das Benzylamid IId entstanden auf gleiche Weise in befriedigender Ausbeute. Die α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) erlitt unter den angewandten Bedingungen wiederum weitgehende Zersetzung oder Polymerisation. Immerhin liess sich das Benzylamid Ic aus dem reichlich anfallenden Rohprodukt in geringer Menge (4%) rein erhalten. Etwas besser war die Ausbeute (12%), wenn bei der Reaktion Hydrochinon als polymerisationsverhütender Zusatz verwendet und das rohe Reaktionsprodukt chromatographisch aufgearbeitet wurde.

Das Tetraäthylpyrophosphit-Verfahren versagte leider ganz, als Glycin-äthylester mit α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) umgesetzt wurde. Im Gegensatz dazu verlief die Reaktion mit Glycin-äthylester und Cbzo-DL-phenylalanin (Va) zu Cbzo-DL-phenylalanyl-glycin-äthylester (Vb) überraschend gut, jene mit Glycin-äthylester und α -Acetamido-zimtsäure (IIa) zu α -Acetamido-cinnamoyl-glycin-äthylester (IIe) mit immerhin mässiger Ausbeute (vgl. Tabelle).

Tabelle.

Tetraäthylpyrophosphit-Verfahren. Ausbeute an Säure-amiden in % der Theorie.

	Anilid		Benzylamid		Piperidid		Carbäthoxy-methylamid	
	roh ^{a)}	rein	roh ^{a)}	rein	roh ^{a)}	rein	roh ^{a)}	rein
Cbzo-glycin	—	97	—	—	—	—	—	—
Cbzo-DL-phenylalanin. . .	—	—	—	—	—	—	94 ^{b)}	78
α -Acetamido-zimtsäure . .	45 ^{c)}	14	68	56	84	70	41 ^{b)}	25
α -Phenylacetamido-acrylsäure	—	—	95 ^{b)}	4 ^{d)} 12 ^{e)}	—	—	20 ^{b)}	0

a) Nach der Aufarbeitung auf Neutralstoff erhaltenes Produkt.

b) Ölig.

c) Inkl. Nebenprodukt (goldgelbe Substanz).

d) Nach mehrfachem Umfällen und Umkristallisieren.

e) Hydrochinonzusatz; chromatographische Aufarbeitung.

1) *G. W. Anderson, J. Blodinger & A. D. Welcher*, l. c.

2) 2 Teile Tetrahydro-furan an Stelle von 1 Teil Diäthylphosphit.

Aus unseren Versuchen (Mitteilungen 1–3) geht allgemein hervor, dass die modernen Methoden zur Synthese von Peptiden, welche meistens an Cbzo- oder Phtalyl-aminosäuren ausgearbeitet wurden, sich nicht ohne weiteres zur Amidierung von α,β -ungesättigten α -Acyl-aminosäuren verwenden lassen. Die α -Phenylacetamido-acrylsäure (Ib) ist wegen ihrer geringen Beständigkeit und der Bildung eines abnormen Oxazolons innerhalb der Reihe der ungesättigten Acyl-aminosäuren nochmals ein Spezialfall. Es ist uns bisher nicht gelungen, α -Phenylacetamido-acrylsäure-amide (Ia) in präparativem Maßstab herzustellen.¹⁾

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben für Analysen pulverte man vor dem Trocknen in einem Achatmörser. Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Org. Chem. Anstalt der Universität Basel (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt. Die α -Acetamido-zimtsäure wurde nach *Herbst & Shemin*²⁾ hergestellt, bei 100° im Vakuum 30 Min. zusätzlich getrocknet und aus Aceton/Petroläther (15:30) umkristallisiert; Smp. $193-194^\circ$. Zur Herstellung der α -Phenylacetamido-acrylsäure vgl. 1. Mitteilung³⁾.

A. Versuch mit Diäthyl-anilinophosphit.

α -Acetamido-zimtsäure-anilid. 410 mg (2 mMol) α -Acetamido-zimtsäure und 500 mg (2.32 mMol) Diäthyl-anilinophosphit⁴⁾ wurden in 5 ml trockenem Dioxan 2 Std. unter Rückfluss und Feuchtigkeitsschluss auf 95° erwärmt. Hierbei verfärbte sich die klare Lösung orangerot. Dann engte man im Vakuum zum Sirup ein und nahm in 10 ml Chloroform auf. Nach dem Ausschütteln (zweimal mit je 5 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung, mit 5 ml Wasser, 5 ml 2-n. HCl und 5 ml Wasser; wässrige Phasen zweimal mit je 5 ml Chloroform nachextrahiert) hinterliess der mit CaCl_2 getrocknete Chloroformauszug beim Eindampfen im Vakuum 560 mg gelbbraunes Öl. Auf Verreiben mit 3 ml Benzol erfolgte Kristallisation. Die Kristalle wurden abfiltriert und viermal mit je 1 ml Benzol weiss gewaschen (200 mg). Aus 5 ml Alkohol/5 ml Wasser nach mehrstündigem Stehen bei 0° 150 mg (27%) Anilid; Nadeln vom Smp. $197-199^\circ$, Sublimation in Tropfen ab 191° . Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (280,32) Ber. N 9,99% Gef. N 9,99%

Vergleichspräparat aus dem Azlacton der α -Acetamido-zimtsäure: 380 mg (2 mMol) Azlacton⁵⁾ wurden 16 Std. bei Zimmertemperatur in 4 ml Tetrahydrofuran mit 280 mg (3 mMol) Anilin stehengelassen. Das Gemisch erstarrte kristallin. Es wurde dann kaltes Wasser (8 ml) zugerührt, abfiltriert und das gelbe Kristallisat dreimal unter Tierkohlebehandlung aus Alkohol/Wasser 1:1 (24, 20 und 18 ml) umkristallisiert. 400 mg (71%) fast weisse Nadeln. Smp. und Misch-Smp. mit obigem Anilid $196-199^\circ$. Sintern ab 190° .

B. Versuche mit Diäthylchloroarsenit.

Carbobenzoxy-glycin-anilid (Standard-Bedingungen). Die Lösung von 500 mg (2,5 mMol) Diäthylchloroarsenit⁵⁾ in 5 ml trockenem Toluol wurde auf einmal mit einer Mischung von 250 mg (2,7 mMol) Anilin und 500 mg (5 mMol) Triäthylamin in 5 ml trockenem Toluol versetzt, wobei sich unter leichter Erwärmung sofort eine voluminöse Fällung von Triäthylamin-hydrochlorid bildete. Man liess $\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur

¹⁾ Weitere Möglichkeiten werden in der Diss. *K. Rüfenacht*, Basel 1953, erwogen.

²⁾ *R. M. Herbst & D. Shemin*, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 1 (1943).

³⁾ *Helv.* **36**, 1832 (1953).

⁴⁾ *H. G. Cook und Mitarb.*, Soc. **1949**, 2921; Sdp. $140-142^\circ/13$ mm.

⁵⁾ *A. McKenzie & J. K. Wood*, Soc. **117**, 406 (1920); Sdp. $82-84^\circ/59$ mm.

stehen, filtrierte durch wenig Hyflo-Super-Cel und engte das Filtrat unter Vakuum in einem Bad von 50° auf ca. 10 ml ein. Die klare farblose Lösung kochte man am Rückfluss (Badtemperatur 130–140°) 1½ Std. mit 210 mg (1 mMol) Cbz-glycin. Die blassgelbe Lösung wurde nach dem Abkühlen mit 10 ml Essigester versetzt und mit 10 ml 10-proz. KHCO₃-Lösung, 5 ml Wasser, 10 ml 2-n. HCl und 10 ml ges. Kochsalzlösung ausgeschüttelt, wobei man die wässerigen Phasen zweimal mit je 10 ml Essigester nachextrahierte. Auf eine Abtrennung des ausfallenden As₂O₃ wurde verzichtet; in der Essigesterlösung suspendierte Anteile liessen sich mit dem als Trocknungsmittel verwendeten CaCl₂ entfernen. Der Essigesterauszug hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 220 mg fast weissen, kristallinen Rückstand. Umkristallisieren aus 5 ml Alkohol/5 ml Wasser unter Filtration durch wenig gewaschene Tierkohle lieferte nach vierstündigem Stehen bei 0° 205 mg (72%)¹⁾ Carbobenzoxy-glycin-anilid, Smp. 144–145°²⁾.

Umsetzung von α -Acetamido-zimtsäure und Anilin: gelbe Substanz C₁₇H₁₄ON₂. Die in der oben beschriebenen Weise hergestellte Toluollösung von Diäthyl-anilino-arsenit wurde mit 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure wie oben 1½ Std. gekocht. Die Aufarbeitung der goldgelben Lösung lieferte 210 mg gelbes, teilweise kristallisiertes Rohprodukt. Kristallisation aus 8 ml Alkohol/8 ml Wasser (Filtration durch wenig gewaschene Tierkohle) ergab nach Stehen über Nacht bei Zimmertemperatur 170 mg gelbe Schuppen, die bei 130–135° schmolzen, dann teilweise rekristallisierten und bei 142–143° endgültig flüssig wurden. Nochmaliges Umkristallisieren veränderte den Smp. unwesentlich. Das Produkt (150 mg) enthielt vielleicht Kristallwasser oder -alkohol.

Eine Probe (110 mg) wurde 1 Std. bei 100° im Vakuum über P₂O₅ getrocknet und in 10 ml Äther gelöst. Dann setzte man 5 ml Benzin zu (Sdp. 65–70°) und dampfte in einem Bad von 60° auf ca. 5 ml ein. Aus der klaren, goldgelben Lösung kristallisierten bei zweistündigem Stehen bei 0° 95 mg goldgelbe Tafeln, Smp. 142–143°. Zur Analyse wurde 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

C ₁₇ H ₁₄ ON ₂	Ber. C 77,84	H 5,38	N 10,68%
(262,30)	Gef. „ 78,03	„ 5,21	„ 10,72%

α -Acetamido-zimtsäure-piperidid. Die Lösung von 500 mg (2,5 mMol) Diäthylchloroarsenit in 7,5 ml trockenem Toluol wurde auf einmal mit der Lösung von 500 mg (5,9 mMol) Piperidin in 7,5 ml Toluol versetzt. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur filtrierte man durch wenig Hyflo-Super-Cel vom Piperidinhydrochlorid ab und engte im Vakuum bei 50° auf ca. 10 ml ein. Nach Zusatz von 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure kochte man 1½ Std. am Rückfluss und arbeitete die hellgelbe Lösung wie oben beschrieben auf: 210 mg blassgelbes Öl. Zweimaliges Kristallisieren aus jeweils 1 ml Alkohol/5 ml Wasser (Tierkohlefiltration) ergab 100 mg (37%) α -Acetamido-zimtsäure-piperidid; Nadeln vom Smp. 167–169°, Sublimation in Tropfen ab 160°. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

C ₁₆ H ₂₀ O ₂ N ₂ (272,34)	Ber. N 10,29%	Gef. N 10,28%
--	---------------	---------------

Vergleichspräparat aus dem Azlacton der α -Acetamido-zimtsäure: 100 mg (0,54 mMol) Azlacton³⁾ wurden in 0,8 ml Tetrahydro-furan mit 100 mg (1,2 mMol) Piperidin ½ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man erwärmte und setzte 5 ml heisses Wasser zu. Beim Stehen über Nacht bei 0° kristallisierten 120 mg Nadeln, Smp. 166–169°. Umkristallisieren aus 0,8 ml Alkohol/5 ml Wasser ergab 110 mg (75%) reines Piperidid; Smp. und Misch-Smp. mit obigem Präparat 167–169°, Sublimation in Tropfen ab 162°.

C. Versuche mit Tetraäthylpyrophosphit.

Umsetzung von α -Acetamido-zimtsäure und Anilin: α -Acetamido-zimtsäure-anilid und gelbe Substanz C₁₇H₁₄ON₂. Nach den Angaben von *Anderson*

¹⁾ *J. R. Vaughan jr.*, l. c., gibt für diesen Fall eine Ausbeute von 79% an.

²⁾ *Th. Wieland & R. Sehring*, A. **569**, 122 (1950), geben für Cbz-glycin-anilid den Smp. 144° an.

³⁾ Farbloses Azlacton; vgl. 2. Mitteilung, *Helv.* **37**, 203 (1954).

und Mitarb.¹⁾ wurde das 2 Min. auf 90° erwärmte Gemisch von 120 mg (1,3 mMol) Anilin, 0,5 ml Diäthylphosphit²⁾ und 280 mg (1,1 mMol) Tetraäthylpyrophosphit¹⁾³⁾ mit 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure $\frac{1}{2}$ Std. auf 90° erwärmt, wobei sich eine klare, goldgelbe Lösung bildete. Auf Zusatz von 3 ml heissem Wasser schied sich ein gelbes Öl aus, das nach Kratzen kristallisierte. Nach halbstündigem Stehen bei 0° wurde abfiltriert und im Exsikkator getrocknet. 125 mg (45%) gelbes Rohprodukt.

Nun suspendierte man in 1 ml Benzol, erhitze 3 Min. zum Sieden, liess abkühlen, filtrierte und wusch den ungelösten Anteil mit einigen Tropfen kaltem Benzol weiss. Durch Umkristallisieren aus 1 ml Alkohol/1 ml Wasser erhielt man 40 mg (14%) α -Acetamido-zimtsäure-anilid, Smp. und Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen authentischen Anilid 197–199°, Sublimation in Tropfen ab 191°.

Das goldgelbe Benzolfiltrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus 3 ml Alkohol/3 ml Wasser umkristallisiert: 60 mg goldgelbe Schuppen; Smp. und Misch-Smp. mit der aus der oben beschriebenen Umsetzung von α -Acetamido-zimtsäure, Anilin und Diäthylchloroarsenit erhaltenen gelben Substanz 131–134°/141–143°.

α -Acetamido-zimtsäure-piperidid. 100 mg (1,18 mMol) Piperidin, 0,5 ml Diäthylphosphit und 280 mg (1,1 mMol) Tetraäthylpyrophosphit wurden in der beschriebenen Weise mit 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure in Reaktion gebracht. Bei Zusatz von 3 ml heissem Wasser zur Reaktionsmischung entstand eine klare, farblose Lösung. Nach einstündigem Stehen bei 0° hatten sich 230 mg (84,5%) Nadeln abgeschieden. Sie wurden durch Filtration, Waschen mit 2 ml Wasser, zweimal je 1 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung und nochmals 2 ml Wasser isoliert bzw. gereinigt und aus 1,5 ml Alkohol/8 ml Wasser umkristallisiert (2 Std. 0°). 190 mg (70%) α -Acetamido-zimtsäure-piperidid, Smp. und Misch-Smp. mit dem oben beschriebenen authentischen Material 167–169°, Sublimation in Tropfen ab 160°.

α -Acetamido-zimtsäure-benzylamid. Beim Zusatz von 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure zum 2 Min. auf 90° erwärmten Gemisch von 125 mg (1,17 mMol) Benzylamin, 1 ml Diäthylphosphit und 280 mg (1,1 mMol) Tetraäthylpyrophosphit bildete sich eine voluminöse Fällung. Unter gelegentlichem Umschütteln erhitze man $\frac{1}{2}$ Std. auf 90°, wobei eine Trennung in eine gelbe Lösung und einen blassgelben Bodenkörper erfolgte. Beim Versetzen mit 4 ml heissem Wasser bildete sich eine klare Lösung. Man kühlte 1 Std. auf 0°, wobei das Produkt zuerst ölig, dann kristallin ausfiel. Es wurde abfiltriert, mit 3 ml Wasser, zweimal je 1 ml 10-proz. KHCO_3 -Lösung und nochmals mit 3 ml Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet: 200 mg (68%). Man löste die blassgelbe Substanz in 2 ml Alkohol/2 ml Wasser, kochte mit wenig gewaschener Tierkohle auf, filtrierte und wusch mit insgesamt 1 ml Alkohol und 4 ml Wasser heiss nach. Nach zweistündigem Stehen bei 0° schieden sich 190 mg Nadeln vom Smp. 174–177°, unter Sintern ab 140°(!)⁴⁾, aus. Zur weiteren Reinigung kristallisierte man das Produkt aus 50 ml Benzol (Lösen durch halbstündiges Kochen unter Rückfluss) und dann aus 4 ml Alkohol/8 ml Wasser um: 165 mg (56%) reines α -Acetamido-zimtsäure-benzylamid. Smp. und Misch-Smp. mit authentischem Material⁵⁾ 181–183°, Sublimation in Tropfen ab 178°.

α -Phenylacetamido-acrylsäure-benzylamid. 250 mg (2,34 mMol) Benzylamin, 1 ml Diäthylphosphit und 560 mg (2,2 mMol) Tetraäthylpyrophosphit wurden wie beschrieben mit 410 mg (2 mMol) α -Phenylacetamido-acrylsäure zur Reaktion gebracht. Nach Zusatz von 6 ml heissem Wasser zum Reaktionsgemisch schied sich ein Öl aus, das trotz Kühlen auf 0° und Kratzen nicht kristallisierte. Man löste es in Essigester und arbeitete auf Neutralstoff auf: 560 mg fast farbloses Öl. Zweimaliges Füllen mit Wasser aus

¹⁾ G. W. Anderson, J. Blodinger & A. D. Welcher, Am. Soc. **74**, 5309 (1952).

²⁾ H. McCombie, B. C. Saunders & G. J. Stacey, Soc. **1945**, 380; Sdp. 65–67°/10 mm.

³⁾ Sdp. 62–65°/0,015–0,017 mm; in Ampullen aufbewahrt.

⁴⁾ Die hier vorliegende Verunreinigung entspricht möglicherweise der gelben Substanz, die das α -Acetamido-zimtsäureanilid begleitet.

⁵⁾ 2. Mitteilung, Helv. **37**, 203 (1954).

alkoholischer Lösung und dreimaliges Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser lieferte 25 mg (4%) kleine, unregelmässige, glänzende Kristallschüppchen; Smp. 136–140°, leichtes Sintern ab 133°. Das Analysenpräparat zeigte auch nach vierstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 90° denselben unscharfen Smp.

$C_{18}H_{18}O_2N_2$ Ber. C 73,45 H 6,16 N 9,52%
(294,34) Gef. „ 73,37 „ 5,94 „ 9,63%

Ein gleicher Ansatz, bei welchem das Diäthylphosphit durch Tetrahydro-furan ersetzt worden war, lieferte nur wenig öligen Neutralstoff. Durch Versetzen der alkoholischen Lösung mit Wasser liess sich keine filtrierbare Abscheidung gewinnen.

Ein in der beschriebenen Weise mit halben Mengen, aber unter Zusatz von 20 mg Hydrochinon durchgeführter Ansatz ergab 260 mg öligen Neutralstoff. Man nahm in 10 ml Benzol auf (Rückstand 60 mg) und chromatographierte die Lösung an 8 g Aluminiumoxyd. Nach einem geringen öligen Vorlauf wurden 50 mg kristallisierende Substanz (Smp. 134–140°) eluiert. Aus 4 ml Alkohol/8 ml Wasser 35 mg (12%) Schüppchen. Smp. und Misch-Smp. mit obigem Analysenpräparat 136–140°, leichtes Sintern ab 133°.

Carbobenzoxym-DL-phenylalanyl-glycin-äthylester. Ansatz in der beschriebenen Weise mit 300 mg (1 mMol) Cbz-DL-phenylalanin. Bei Zusatz von 3 ml heissem Wasser zur Reaktionsmischung schied sich ein farbloses Öl ab. Man liess $\frac{1}{2}$ Std. bei 0° stehen, dekantierte ab und wusch mit 3 ml Wasser und 3 ml 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung durch jeweiliges Dekantieren. Dann nahm man in 10 ml Essigester auf und schüttelte mit je 5 ml 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung, Wasser, 2-n. HCl und Wasser, wobei die wässrigen Phasen ihrerseits zweimal mit je 10 ml Essigester nachextrahiert wurden. Die mit $CaCl_2$ getrockneten Essigesterauszüge hinterliessen nach dem Eindampfen im Vakuum 360 mg (94%) farbloses Öl. Beim Verreiben mit 5 ml Petroläther erfolgte Kristallisation. Umkristallisieren aus Essigester/Benzin lieferte 300 mg (78%) gut ausgebildete Balken, Smp. 98,5–100°. Eine Probe wurde zur Analyse umkristallisiert und im Hochvakuum bei 50–60° 5 Std. getrocknet. Smp. 99–100°.

$C_{21}H_{24}O_5N_2$ (384,42) Ber. N 7,29% Gef. N 7,56%

α -Acetamido-cinnamoyl-glycin-äthylester. Ansatz in der beschriebenen Weise mit 205 mg (1 mMol) α -Acetamido-zimtsäure. Bei Zusatz von 3 ml heissem Wasser zum Reaktionsgemisch bildete sich eine klare, gelbe Lösung. Beim Abkühlen auf 0° schied sich nur langsam ein feiner kristalliner Niederschlag aus. Nach 1 Std. wurde abfiltriert, mit 6 ml Wasser gewaschen und in 10 ml Chloroform aufgenommen. Man schüttelte mit je 5 ml 10-proz. $KHCO_3$ -Lösung, Wasser, 2-n. HCl und Wasser und extrahierte die wässrigen Phasen zweimal mit je 10 ml Chloroform nach. Der Chloroformextrakt hinterliess nach Trocknen mit wenig $CaCl_2$ und Eindampfen im Vakuum 120 mg (41%) farbloses Öl. Aus 5 ml Essigester/5 ml Petroläther kristallisierten über Nacht bei 0° in sehr feiner Form 90 mg (31%) Dipeptid-ester, Smp. 148–151°, Sintern ab 145°. Das vereinigte Material aus mehreren Ansätzen (200 mg) wurde aus 5 ml Essigester umkristallisiert, nach zweistündigem Stehen bei –15° abfiltriert und nochmals aus 7 ml Essigester/7 ml Petroläther umkristallisiert. 165 mg feine Nadelchen, Smp. 150–151°¹⁾. Ausbeute, berechnet auf den einzelnen Ansatz, 25%. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 90° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{15}H_{18}O_4N_2$ (290,31) Ber. N 9,65% Gef. N 9,66%

Vergleichspräparat aus dem Azlacton der α -Acetamido-zimtsäure: 190 mg (1 mMol) Azlacton²⁾, 300 mg (2,15 mMol) feingepulvertes Glycin-äthylester-hydrochlorid und 250 mg (2,5 mMol) Triäthylamin wurden in 2 ml Tetrahydro-furan unter gelegentlichem Umschütteln 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Auf Zusatz von 5 ml kaltem Wasser bildete sich eine klare Lösung. In einem schwachen Luftstrom entfernte man das Tetrahydro-furan. Hierbei bildete sich eine kristalline Fällung. Man kühlte 2 Std. auf 0°, filtrierte ab, trocknete im Exsikkator und kristallisierte das Rohprodukt (200 mg, 69%) aus 7 ml Essigester/7 ml Petroläther um. 165 mg (57%) feine Nadelchen, Smp. und Misch-Smp. mit obigem Präparat 150–151°¹⁾.

¹⁾ Ch. Gränercher & M. Mahler, Helv. **10**, 246, (1927), geben den Smp. 155° an.

²⁾ Farbloses Azlacton; vgl. 2. Mitteilung, Helv. **37**, 203 (1954).

Zusammenfassung.

Die Methoden zur Synthese von Peptiden, welche Diäthylphosphorig- und Diäthylarsenig-säure-amide als Aminüberträger benützen, wurden auf ihre Brauchbarkeit zur Herstellung von α -Acylaminosäureamiden, α -Acetamido-zimtsäureamiden und α -Phenylacetamido-acrylsäureamiden geprüft. Im ersten Fall ist das Ergebnis überraschend gut, im zweiten Fall wegen gelegentlicher Nebenreaktionen nur teilweise befriedigend und im dritten Fall praktisch negativ. α -Phenylacetamido-acrylsäure-benzylamid konnte nur in geringer Menge hergestellt werden.

Curriculum vitae.

Als Sohn des Otto Rüfenacht, Prokurist, in Basel, und der Frieda geb. Joder wurde ich, *Kurt Rüfenacht*, aus Basel und Worb (Bern), am 17. Juli 1926 in Basel geboren. Ich besuchte Primarschule und Realgymnasium in Basel und erwarb das Reifezeugnis im Frühjahr 1945.

Im April 1945 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und studierte Chemie als Hauptfach, Botanik, Physik und physikalische Chemie als Nebenfächer. Ich besuchte die Kurse und Vorlesungen der folgenden Dozenten:

Prof. Dr. W. Altwegg, PD. Dr. M. Brenner, Prof. Dr. P. Buchner, PD. Dr. H. Dahn, Prof. Dr. H. Erlenmeyer, Prof. Dr. M. Geiger-Huber, Prof. Dr. C. A. Grob, Prof. Dr. P. Huber, Prof. Dr. H. Kuhn, Prof. Dr. W. Kuhn, Prof. Dr. E. Miescher, Prof. Dr. H. Mohler, Prof. Dr. T. Reichstein, Prof. Dr. E. Schlittler, Prof. Dr. G. Senn †, Prof. Dr. W. Vischer und Prof. Dr. R. Wizinger.

Im August 1947 bestand ich das Vorexamen in anorganischer Chemie, am 25. Mai 1950 dasjenige in organischer Chemie. Die Nebenfachexamina wurden erledigt: Botanik am 10. Mai 1948, Physik am 24. Juni 1948 und physikalische Chemie am 15. Januar 1953.

Unter der Leitung von Prof. Dr. T. Reichstein und PD. Dr. M. Brenner arbeitete ich vom Juni 1950 bis zum April 1953 an meiner Dissertation.

Seit 16. April 1953 betätige ich mich als Unterrichtsassistent (analytischer Kurs) an der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel. Auf Ende Oktober 1953 werde ich diese Stelle aufgeben, da ich wahrscheinlich auf Anfang 1954 eine Stelle in der chemischen Industrie antreten kann.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein und Herrn PD. Dr. M. Brenner möchte ich einerseits für ihre wertvollen Anregungen, ihr Interesse und ihre Hilfe, andererseits aber auch für die grosszügige Gewährung von Selbständigkeit meinen besten Dank aussprechen.

